

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ И ГИПЕРАКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Манухина Е.Б., Малышев И.Ю.

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

В настоящее время хорошо известно, что эндотелий - это не просто относительно инертный клеточный монослойный барьер между кровью и сосудистой гладкой мышцей, как это считалось длительное время, а важнейший источник высокоактивных соединений, регулирующих гемодинамику, структуру сосудистого русла и свертывание крови. Одним из наиболее значительных достижений конца XX века стало открытие оксида азота (NO), которое положило основу новому направлению биомедицинских исследований, показавших, что NO является наиболее универсальным из факторов-регуляторов, синтезируемых эндотелием, и играет большую роль практически во всех системах организма - сердечно-сосудистой, кроветворной, иммунной, нервной, мочеполовой, дыхательной и др. Результаты этих исследований позволили журналу "Science" в 1992 г. назвать NO "молекулой года", а Нобелевскому Комитету присудить в 1998 г. Нобелевскую премию за исследование роли NO в сердечно-сосудистой системе трем ученым - R.F. Furchgott, F. Murad и L.J. Ignarro. Работы этих ученых впервые доказали, что NO является главным действующим началом эндотелиального фактора расслабления сосудов, открытого в 1980 г. Furchgott и Zawadski, который длительное время не удавалось идентифицировать, хотя его огромная роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД) не вызывала сомнений.

Дефицит эндотелиального NO характерен для тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия, патологическим повышением сосудистого тонуса и АД. К их числу относятся гипертензия, стенокардия, атеросклероз, диабетическая ангиопатия и другие. Дисфункцию эндотелия, связанную с дефицитом эндотелиального NO, обнаруживают также у лиц с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как курение, гиперлипидемия, наследственная отягощенность (24,46). Дефицит NO может быть обусловлен снижением синтеза NO эндотелиальной NO-синтазой (25), разрушением или захватом NO свободными радикалами (27) и/или ослаблением действия NO на гладкую мышцу (44). Наряду с другими факторами, как, например, усиление синтеза эндотелиальных констрикторных факторов, дефицит эндотелиального NO приводит к преобладанию вазоконстрикторных реакций над вазодилаторными и способствует прогрессированию сердечно-сосудистых нарушений. До

конца не ясно, является ли дисфункция эндотелия в большей степени причиной или следствием этих нарушений (30).

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия, требует компенсации недостаточной продукции эндотелиального NO. В клинике это осуществляется с помощью доноров NO, чаще всего нитровазодилаторов типа нитроглицерина или нитропруссид натрия, которые применяются при стабильной и нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, застойной сердечной недостаточности. При диабете, когда продукты гликозилирования, накапливающиеся на белках, усиленно разрушают NO, дефект вазодилатации можно, по крайней мере, частично скорректировать ингибированием гликозилирования аминугуанидином. При эссенциальной и вторичной гипертензии, гиперхолестеринемии и посттрансплантационном состоянии достаточно успешно применяется L-аргинин, вводимый внутривенно или перорально. При легких формах ишемической болезни сердца L-аргинин вводят внутрикороноарно. При легочной гипертензии и обструктивных заболеваниях легких применяют ингаляцию NO (36, 39, 45).

Однако фармакологические средства коррекции дефицита NO имеют свои отрицательные стороны. Так, эффект нитровазодилаторов оказывается непродолжительным, а их хроническое применение может стимулировать атерогенез и развитие гипертензии (22, 37). Кроме того, например, нитропруссид натрия выделяет токсичный ион цианида. К нитроглицерину достаточно быстро развивается толерантность, обусловленная нарушением метаболизма органических нитратов и десенситизацией гуанилатциклазы (22). При этом длительное введение доноров NO или ингаляция NO может привести к ингибированию его синтеза в эндотелии по механизму отрицательной обратной связи (36). В целом фармакотерапия часто носит симптоматический характер и не всегда восстанавливает нормальные эндотелийзависимые реакции (41). Поэтому большой интерес вызывают такие воздействия, которые направлены на нормализацию эндогенной продукции эндотелиального NO. В некоторой степени этого можно достичь, например, с помощью холестерин-понижающей диеты, антиоксидантов, некоторых пищевых добавок, витамина C (24, 42).

Как показали исследования последних лет, наиболее эффективное стимулирование синтеза NO достигается нефармакологическими методами, а именно с помощью дозированной адаптации организма к факторам среды, таким как мягкий стресс, физическая нагрузка или гипоксия. К настоящему времени усиление продукции NO в организме уже установлено для большинства видов адаптации: к теплу, холоду, стрессу, гипоксии, физической нагрузке (5).

Фактором, наиболее широко применяющимся в эксперименте и клинике с целью адаптации, является гипоксия. В то время как тяжелая или хроническая гипоксия угнетает синтез NO в эндотелии (35), при умеренной гипоксии, хотя эндотелиальная NO-синтаза нуждается в кислороде в качестве субстрата, ее активность повышается вследствие увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , причем уровень внутриклеточного Ca^{2+} тесно коррелирует с высвобождением эндотелиального NO (38). Периодически повторяющиеся непродолжительные гипоксические воздействия умеренной интенсивности сопровождаются транзиторными повышениями концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , который активирует эндотелиальную NO-синтазу (28). По мере развития адаптации (примерно через 2 недели), в кровеносных сосудах увеличивается экспрессия гена NO-синтазы, что делает адаптацию более надежной и долговременной (49). Усиление синтеза NO проявляется в повышении концентрации в плазме и моче стабильных метаболитов NO нитратов и нитритов, увеличении эндотелийзависимого расслабления сосудов и депонировании избытка образующегося NO в сосудистой стенке в виде NO-содержащих комплексов, которые могут служить источником дополнительного NO при его дефиците (6, 33).

Такая адаптация к дозированной умеренной гипоксии оказывает защитное действие в условиях дисфункции эндотелия, связанной с дефицитом NO, поддерживая эндотелийзависимые дилататорные реакции сосудов и антигипертензивный эффект.

Действительно, наши эксперименты показали, что у крыс со спонтанной гипертензией линии SHPSР адаптация к гипоксии, начатая на ранней гипертензивной стадии, стимулирует продукцию NO в организме и в значительной степени нормализует NO-зависимые реакции как проводящих, так и резистивных сосудов, что сопровождается торможением повышения АД (14).

Взаимосвязь дисфункции эндотелия и повышенного АД в настоящее время доказана (47). При гипертензии существует достоверная обратная корреляция между активностью эндотелиальной NO-синтазы и эндотелийзависимым расслаблением сосудов, с одной стороны, и артериальным давлением - с другой (40). Поскольку адаптация к гипоксии одновременно стимулирует синтез NO и нормализует эндотелийопосредованные реакции и АД, есть основания считать, что эти явления тесно связаны между собой.

Помимо прямого стимулирующего действия на эндотелиальную NO-синтазу, в основе благоприятного действия адаптации к гипоксии на функцию эндотелия могут лежать и другие механизмы. Так, например, адаптация к гипоксии активирует антиоксидантные ферменты (Меерсон и др., 1992). Поскольку одной из причин снижения продукции

эндотелиального NO может быть усиленная генерация свободных радикалов (27), адаптация, повышая мощность антиоксидантной защиты, способна предупредить это явление. Действительно, известно, что добавление в рацион крыс антиоксиданта альфа-токоферола снижает АД у спонтанно-гипертензивных крыс, повышает активность NO-синтазы в сосудах и концентрацию нитритов и нитратов в плазме (40). Кроме того, известно, что при нормализации АД в результате любого хронического гипотензивного лечения, например, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, отмечается улучшение эндотелийзависимого расслабления сосудов, которое свидетельствует о восстановлении активности эндотелиальной NO-синтазы (26). Поэтому ограничение гипертензии, обусловленное другими механизмами, такими как усиление выведения из организма натрия и воды (15), снижение адренореактивности сосудов (7, 15), уменьшение структурного компонента сосудистого бассейна (3) и т.д., может само по себе способствовать нормализации метаболизма NO.

Адаптация к гипоксии не только обладает антигипертензивным действием, но и ограничивает факторы риска ишемической болезни сердца, тормозит развитие атеросклеротических и диабетических сосудистых нарушений, т.е. оказывает благоприятное действие при таких патологических состояниях, при которых установлены дефицит NO и дисфункция эндотелия (15).

Другим, широко используемым видом адаптации, является адаптация к физической нагрузке. В основе стимулирующего действия адаптации к физической нагрузке на продукцию NO в эндотелии лежит увеличение напряжения сдвига. Этот эффект воспроизводится не только в целом организме, но и на культуре эндотелиальных клеток. Механизмом срочного усиления продукции NO под действием напряжения сдвига является увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы, а, по мере формирования долговременной адаптации, и экспрессии мРНК этой NO-синтазы (23). В результате в организме, адаптированном к физической нагрузке, наблюдается генерализованное усиление синтеза NO и увеличение эндотелийопосредованных дилататорных реакций сосудов (8). Можно предполагать, что именно этим в значительной степени обусловлено профилактическое и лечебное действие, которое эта адаптация оказывает при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся нарушением эндотелий-зависимого расслабления сосудов, например, тормозит развитие гипертензии, уменьшает выраженность коронарного атеросклероза, благоприятно влияет на течение ишемической болезни (15).

Усиление продукции NO в сосудах, которое имеет очень большое адаптивное значение, поскольку улучшает тканевую перфузию и ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, может перерасти в не

менее опасный повреждающий фактор, чем дефицит NO. Гиперпродукция NO в сосудах обычно обусловлена экспрессией индуцибельной NOS, которая происходит в эндотелии, адвентиции и гладкой мышце сосудов под действием эндо- и экзотоксинов, медиаторов воспаления и других факторов, в особенности активаторов свободнорадикального окисления (20). В некоторых ситуациях в гиперпродукцию NO вносит вклад и активация эндотелиальной NOS. Например, наши эксперименты показали, что при тепловом шоке гиперпродукция NO обусловлена синтезом белка NOS примерно на 73%, а на 27% - активацией уже имеющегося фермента NOS (13). Активация конститутивной NO-синтазы связана, по-видимому, с повышением концентрации Ca^{2+} в клетке, которое возникает при нарушении транспорта Ca^{2+} под действием свободных радикалов (1). Гиперпродукция NO может в дальнейшем приводить к нарушению продукции эндотелиального NO и дисфункции эндотелия (48).

Избыточная продукция NO в сосудах проявляется в гиперактивации эндотелия, т.е. избыточном усилении эндотелий-зависимого расслабления сосудов и угнетении эндотелием вазоконстрикторных реакций. Эти явления вносят вклад в развитие глубокой гипотензии, которая может стать необратимой, и описаны при тяжелом стрессе, остром инфаркте миокарда и различных видах шока (2, 9, 20). Показана прямая корреляция между степенью усиления эндотелийзависимого расслабления сосудов и падением АД (17).

В эксперименте классические ингибиторы NO-синтазы - замещенные аналоги L-аргинина - устраняют NO-зависимое падение АД. Такие ингибиторы иногда используют в клинике в терминальной стадии септического шока (36, 43). Однако эти ингибиторы не являются селективными и блокируют не только индуцибельную, но и эндотелиальную NO-синтазу. Поэтому такая блокада, хотя и предупреждает падение АД, но при этом вызывает ишемию миокарда и других тканей, тромбозы и нарушение антимикробной защиты (20, 29). К сходному эффекту приводят попытки применить аргиназу, разрушающую предшественник NO аргинин (45). При применении антиоксидантов для предупреждения экспрессии индуцибельной NO-синтазы обнаружилось, что в высоких дозах они обладают побочными эффектами, связанными главным образом с нарушениями свертываемости крови. Кроме того, некоторые антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, могут оказывать и прооксидантное действие (50). Более перспективной представляется избирательная блокада индуцибельной NO-синтазы, но в настоящее время в достаточной степени селективные ингибиторы разных изоформ NO-синтазы находятся лишь в стадии разработки и безопасность их применения еще предстоит установить. Поэтому важно найти пути такой коррекции гиперпродукции NO, которая сама по себе не будет подавлять нормальной работы эндотелиальной NO-синтазы.

За последние 10 лет наши и другие исследования показали, что адаптация к факторам среды, хотя сама по себе стимулирует продукцию NO, одновременно обладает выраженным защитным действием против гиперактивации эндотелия и гипотензии, обусловленной избыточной продукцией NO. Так, адаптация к гипоксии, стрессу или к физической нагрузке эффективно предупреждает избыточную продукцию NO, гиперактивацию эндотелия и падение АД при остром инфаркте миокарда (4, 5, 7, 32), адаптация к стрессу или теплу - при тепловом шоке (11, 31) и адаптация к стрессу - при анафилактическом шоке (34).

Ограничение гиперпродукции NO в организме осуществляется главным образом по принципу отрицательной обратной связи, т.е. самим же NO (21). Поскольку все виды адаптации оказывают стимулирующее действие на синтез NO в организме, возникло предположение, что именно предварительное повышение уровня NO лежит в основе способности адаптации предупреждать гиперпродукцию NO и связанные с ней нарушения (12).

Правильность этого предположения мы подтвердили при изучении предупреждения гиперактивации эндотелия при тепловом шоке. Оказалось, что экзогенный NO, вводимый в организм в виде доноров NO, оказывает защитное действие, удивительно схожее с защитным действием адаптации к стрессу. Введение донора NO, как и адаптация, полностью предупреждает гиперпродукцию NO, гиперактивацию эндотелия и острую гипотензию и, в итоге, ограничивает смертность животных при шоке (10). Как введение донора NO, так и адаптация приводят к образованию депо NO в стенке сосуда (18). В то же время введение перед каждым сеансом адаптации ингибитора NO-синтазы нитроаргинина в невазоактивной дозе практически полностью устранило как ее защитный эффект, так и формирование депо NO (19).

Таким образом, дозированная адаптация к факторам среды обладает защитным действием как при дисфункции, так и при гиперактивации эндотелия NO (рис.).

В обоих случаях важным фактором адаптационной защиты является стимулирование продукции NO в организме и запасание его избытка в виде депо NO. Депонирование NO представляет собой, по-видимому, адаптивную реакцию, которая обеспечивает защиту от повреждающего действия избытка NO путем его связывания как при патологической гиперпродукции NO, так и при самой адаптации. В то же время высвобождение NO из депо может оказывать благоприятное действие при его дефиците. Тот факт, что ингибитор NO-синтазы препятствует депонированию NO и формированию защитных эффектов адаптации, а донор NO воспроизводит их, доказывает важную роль адаптивного усиления продукции NO в защите организма.

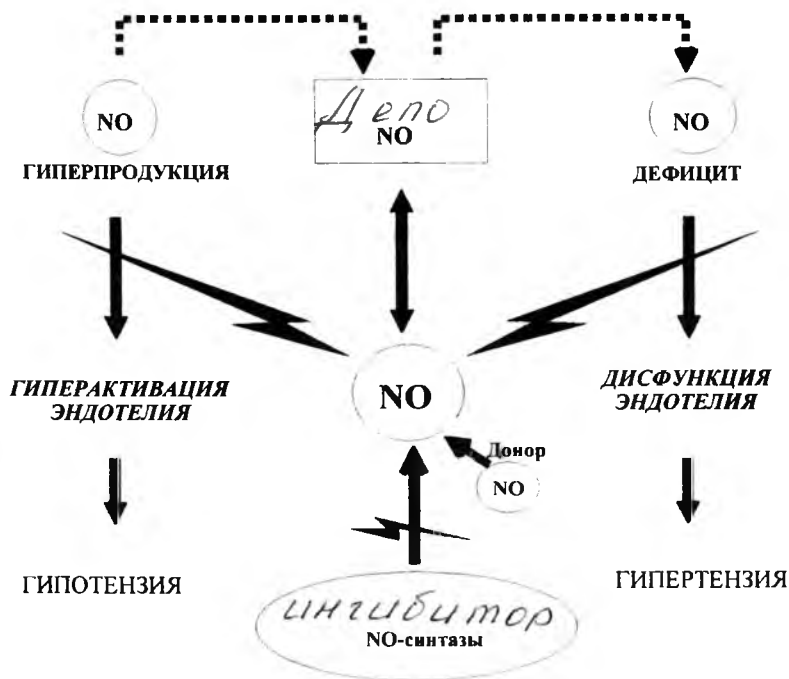


Рис. Защитное действие адаптации к факторам среды в условиях недостаточной и избыточной продукции NO.

Универсальный характер адаптационной защиты, который проявляется в способности адаптации нормализовать NO-зависимые реакции сосудов и АД как в условиях гиперпродукции, так и дефицита NO, может позволить использовать адаптацию для коррекции широкого спектра сердечно-сосудистых нарушений, связанных с разнонаправленными сдвигами метаболизма NO. Важное преимущество адаптации перед лекарственной терапией состоит в том, что она имеет значительно меньше побочных эффектов и противопоказаний.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 00-04-48485), Московского комитета по науке и технологии (проект А152) и INTAS-OPEN CALL, 1997 (проект 542)

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипенко Ю.В., Каган В.Е., Козлов Ю.П. Модификация ферментной системы транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов. Молекулярные механизмы изменения

активности Са-АТФазы // Биохимия. - 1983. - № 3. - С. 433-441.

2. Ванин А.Ф., Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Меерсон Ф.З. Усиление синтеза оксида азота в стенке аорты при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1993. - № 8. - С. 142-144, 1993.

3. Кошелев В.Б., Пинелис В.Г., Вакулина Т.П., Марков Х.М., Родионов И.М. Влияние адаптации к высотной гипоксии на развитие структурных изменений резистивных сосудов у крыс со спонтанной гипертензией. // Кардиология. - 1985. - № 1. - С. 80-84.

4. Лапшин А.В., Манухина Е.Б., Меерсон Ф.З. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает усиление эндотелийзависимых реакций аорты при инфаркте миокарда // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. - 1991. - № 3. - С. 72-80.

5. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 992-1006.

6. Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Машина С.Ю., Меерсон Ф.З., Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Функциональное состояние эндотелия и продукция окиси азота в организме крыс, адаптированных к периодической гипоксии // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1995. - № 11. - С. 495-498.

7. Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Меерсон Ф.З. Влияние адаптации к периодической гипоксии на постинфарктное падение давления и гиперактивацию эндотелия // Физиол. ж. - 1991. - № 3. - С. 98-105.

8. Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Меерсон Ф.З., Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Влияние адаптации к физической нагрузке на эндотелийопосредованные реакции изолированных сосудов и продукцию NO у крыс // Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. - 1996. - № 7. - С. 54-60.

9. Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Устинова Е.Е., Меерсон Ф.З. Влияние экспериментального инфаркта миокарда и эмоционально-болевого стресса на эндотелийзависимые реакции изолированной аорты крысы // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова. - 1989. - № 10. - С. 1409-1416.

10. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Маленюк Е.Б., Малышев И.Ю., Ванин А.Ф. Защитный эффект окиси азота при тепловом шоке // Известия РАН. Серия биологическая. - 1997. - № 1. - С. 54-58.

11. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Предупреждение острой гипотензии и гиперактивации эндотелия при тепловом шоке с помощью адаптации к стрессорным воздействиям // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1997. - № 10. - С. 380-384.

12. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю., Машина С.Ю., Виегант Ф., Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Предупреждение гиперпродукции NO с помощью адаптации к стрессорным воздействиям // Известия РАН. Серия биологическая. - 1998. - № 2. - С. 300-304.

13. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Смирин Б.В., Малышев И.Ю., Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Оксид азота как фактор защиты организма при экстремальных состояниях // Роль монооксида азота в

процессах жизнедеятельности. Минск, "Полибиг". - 1998. - С.203-205.

14. Машина С.Ю., Смирин Б.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Марков Х.М., Манухина Е.Б. Роль предупреждения дефицита оксида азота в антигипертензивном эффекте адаптации к гипоксии // Известия РАН. Серия биологическая. - 2000, в печати

15. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации // Нурохия Medical LTD, Москва - 1993. - 331 С.

16. Меерсон Ф.З., Архипенко Ю.В., Рожицкая И.И., Диденко В.В., Сазонтова Т.Г. Противоположное влияние адаптации при непрерывной и периодической гипоксии на антиоксидантные ферменты // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1992. - № 1. - С. 14-15.

17. Меерсон Ф.З., Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Устинова Е.Е. Соотношение эндотелийзависимого расслабления аорты и артериального давления крысы при инфаркте миокарда // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1989. - № 7. - С. 21-24.

18. Смирин Б.В., Ванин А.Ф., Малышев И.Ю. Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах in vivo // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1999. - № 6. - С. 629-632.

19. Смирин Б.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю., Ванин А.Ф., Манухина Е.Б. Депонирование оксида азота как фактор адаптационной защиты // Российский физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2000. - № 4. - С. 447-454.

20. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Р., Клешев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия. - 1998. - № 7. - С. 976-983.

21. Assreuy J., Cunha F.Q., Liew F.Y., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide // Br. J. Pharmacol. - 1993. - V. 108. - P. 833-837.

22. Bassenge E. Coronary vasomotor responses: role of endothelium and nitrovasodilators // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1991. - V.8. - P.601-619.

23. Busse R., Fleming I. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation // Ann. Med. - 1995. - V. 27. - P. 331-340.

24. Cellermajer D.S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - V. 30. - P. 325-333.

25. Chou T.C., Yen M.H., Ding Y.A. Alterations of nitric oxide synthesis with aging and hypertension in rats // Hypertension. - 1998. - V. 31. - P. 643-648.

26. Clozel M., Kuhk H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition // Hypertension. - 1991. - V. 18. - P. 132-141.

27. Grunfeld S., Hamilton C.A., Mesaros S., McClain S.W., Dominiczak A.F., Bohr D.F., Malinski T. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats // Hypertension. - 1995. - V. 26. - P. 854-857.

28. Hampl V., Cornfield D.N., Cowan N.J., Archer S.L. Hypoxia potentiates nitric oxide synthesis and transiently increases cytosolic calcium level in pulmonary artery endothelial cells // *Eur. Resp. J.* - 1995. - V. 8. - P. 515-522.
29. Hotchkiss R.S., Karl I.E., Parker J.L., Adams H.R. Inhibition of NO synthesis in septic shock // *Lancet.* - 1992. - V. 339. - P. 424-435.
30. Lund L., Granstam S.-O., Millard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: A review // *Blood Vessels.* - 2000. - V. 9. - P. 4-15.
31. Malyshev I.Yu., Trifonov A.I., Mikoyan V.D., Kubrina L.N., Vanin A.F., Manukhina E.B. Cross-talk between NO and HSP70 in the antihypotensive effect of adaptation to heat // *Physiol. Res.* - 2000. - V. 49. - P. 99-105.
32. Manukhina E.B., Lapshin A.V., Meerson F.Z. Physical training limits the fall of blood pressure and the endothelium overactivation in acute myocardial infarction // *Physiol. Res.* - 1996. - V. 45. - P. 261-266.
33. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V., Mashina S.Yu., Saltykova V.A., Vanin A.F. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia // *Nitric Oxide.* - 1999. - V. 3. - P. 393-401.
34. Marcovic B.M., Dordevic I.L.J., Lazarevic M., Sporic Z., Duric V.J., Jankovic B.D. Chronic stress and anaphylactic shock in the rat // *Period. Biol.* - 1990. - V. 92. - P. 69.
35. McQuillan L.P., Leung G.K., Marsden P.A., Kostyk S.K., Kourembanas S. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranslational mechanisms // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 36. - P. H1921-1927.
36. Moncada S., Higgs E.A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide // *FASEB J.* - 1995. - V. 9. - P. 1319-1330.
37. Morton W.E. Occupational habituation to aliphatic nitrates and the withdrawal hazards of coronary disease and hypertension // *J. Occup. Med.* - 1977. - V. 19. - P. 197-200.
38. Mulsch A., Bassenge E., Busse R. Nitric oxide synthesis in endothelial cytosol: evidence for a calcium-dependent and a calcium-independent mechanism // *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* - 1989. - V. 340. - P. 767-770.
39. Nakaki T., Kato R. Beneficial circulatory effect of L-arginine // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1994. - V. 66. - P. 167-171.
40. Newaz M.A., Nawal N.N., Rohaizan C.H., Muslim N., Gapor A. Alpha-tocopherol increased nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* - 1999. - V. 12. - P. 839-844.
41. Panza J.A., Quyyumi A.A., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - V. 21. - P. 1145-1151.
42. Pedrazachaverri J., Tapia E., Medinacampos O.N., Granados M.D., Franco M. Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis // *Life Sci.* - 1998. V. 62. - P. PL71-PL77.

43. Petros A., Bennett D., Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock // *Lancet* - 1991. - V. 338. - P. 1557-1558.
44. Soloviev A.I., Parshikov A.V., Stefanov A.V. Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // *Vasc. Res.* - 1998. - V. 35. - P. 325-331.
45. Star R.A. Nitric oxide: Southwestern Internal Medicine Conference // *Am. J. Med. Soc.* - 1993. - V. 306. - P. 348-355.
46. Taddei S., Salveni A., Vindis A., Mattei P., Arzilli F. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1992. - V. 20 (Suppl 12). - P. S193-S195.
47. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Hypertens.* - 1996. - V. 14 (Suppl. 5). - P. S83-S93.
48. Wort S.J., Evans T.W. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions // *Br. Med. Bull.* - 1999. - V. 55. - P. 30-40.
49. Xue C., Rengasamy A., Lecras T.D., Koberna P.A., Dailey G.C., Johns R.A. Distribution of NOS in normoxic vs hypoxic rat lung: Upregulation of NOS by chronic hypoxia // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 11. - P. L667-L678.
50. Young I.S., Torney J.J., Trimble E. R. The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat // *Free Radical. Biol. Med.* - 1992. - V.13. - P.41-46.

ОКСИД АЗОТА И ЭНДОТЕЛИН-1,2 УЧАСТВУЮТ В РЕАЛИЗАЦИИ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ГЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ГИПОКСИИ

Реутов В.П.¹, Сорокина Е.Г.², Пинелис В.Г.², Коршунова Т.С.⁴, Родионов А.А.¹,
Шекшеев Э.М.³, Косицын Н.С.¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
²Институт педиатрии РАМН, ³Институт биохимической физики РАН,
⁴Институт неврологии РАМН, Москва

Нитраты, нитриты и окислы азота являются наиболее широко распространенными соединениями среды обитания современного человека [1]. Эти вещества синтезируются эндогенно из L-аргинина [2-7,9,11,14], а также широко используются в медицине [8,17-21]. Обладая способностью снижать внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках, NO вызывает вазодилатацию [6,11,17]. Вместе с тем, известны и такие данные, когда вместо вазодилатации авторы некоторых